

3/7/7

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009327935

WPI Acc No: 93-021398/199303

Stable aspirin enteric tablets - contains sucrose protective layer
between aspirin non-coating tablet and enteric film

Patent Assignee: SUMITOMO SEIYAKU KK (SUMU)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 4346930	A	19921202	JP 91149630	A	19910525	A61K-031/60	199303 B

Priority Applications (No Type Date): JP 91149630 A 19910525

Patent Details:

Patent	Kind	Lat	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 4346930	A		4			

Abstract (Basic): JP 4346930 A

Aspirin enteric tablet contains sucrose protective layer between
aspirin non-coating tablet and enteric film.

Pref. enteric film agent includes phthalic acid cellulose acetate,
hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid-acrylic acid
copolymer, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate and acetic
acid succinate.

USE/ADVANTAGE - The prepn. causes fewer side reactions e.g.
gastroenteric disorders than conventional aspirin tablets. It is very
stable when kept at 50 deg.

Dwg. 0/0

Derwent Class: A96; B05; B07

International Patent Class (Main): A61K-031/60

International Patent Class (Additional): A61K-009/28; A61K-009/36;
A61K-047/26

特開平4-346930

(43)公開日 平成4年(1992)12月2日

(51) Int.Cl. ³	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/60		7252-4C		
9/28	C	7329-4C		
9/36		7329-4C		
47/26	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全4頁)

(21)出願番号 特願平3-149630	(71)出願人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22)出願日 平成3年(1991)5月25日	(72)発明者 豊田 陽子 大阪府茨木市藏垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内
	(72)発明者 戸田 達也 大阪府茨木市藏垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内
	(72)発明者 野口 薫 大阪府茨木市藏垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内

(54)【発明の名称】 安定なアスピリン腸溶錠

(57)【要約】

【目的】 治療上有用であり、かつ安定性の優れたアスピリン腸溶錠性製剤を提供する。

【構成】 アスピリンを含有する裸錠と腸溶性被膜との間に蔗糖のみからなる保護層が存在することを特徴とするアスピリン腸溶錠。

【特許請求の範囲】

【請求項1】アスピリンを含有する裸錠と腸溶性皮膜との間に、庶糖のみからなる保護層が存在することを特徴とするアスピリン腸溶錠。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医療の分野で鎮痛剤及び解熱剤として広く用いられるアスピリン製剤に関するものである。更に詳しくは、アスピリン製剤の望ましくない副作用である胃粘膜障害を低減させるため開発されたアスピリン腸溶性製剤の安定化に関するものである。

【0002】

【従来の技術】アスピリンは鎮痛剤、解熱剤としてリュウマチ性疾患等に広く用いられる。しかし、アスピリン製剤を経口投与した場合、アスピリンの不溶性粒子が胃内に滞留し胃粘膜を刺激するため、望ましくない副作用として食欲不振、胃痛、恶心、嘔吐等の症状が引き起こされる。かかる点を解決するため、胃液に不溶な腸溶性皮膜を施し胃内を通過させ吸収部位である小腸にて崩壊、分散する腸溶性製剤が考案されている。

【0003】一方、アスピリンは高温で保存したり、水分が存在していると容易に加水分解しサリチル酸と酢酸を生成するという問題がある。更に、アスピリンの加水分解は種々の添加剤、例えば滑沢剤、崩壊剤の配合により促進されることもよく知られている (M. R. Nazareth, et al: J. Pharm. Sci., 50, 620 (1961) 等)。従って、アスピリン腸溶性製剤を製造するためには、皮膜剤、可塑剤とアスピリンとの相互作用、或はコーティング時の残留溶媒の影響によりアスピリンの安定性が低下しないよう工夫することが必要である。

【0004】米国薬局方によれば、アスピリン錠の遊離サリチル酸（以下FSAと略す）の含量規格は0.3%以下であるのに対し、アスピリン腸溶錠のFSA含量規格は3.0%以下で設定されており、アスピリン腸溶錠の安定化の困難さを裏付けるものである。

【0005】日本工業技術連盟出版「医薬品のコーティング」56~57頁にはアスピリンの加水分解を促進させる物質を別層にする方法、又は更に非反応性の中間層を置くという方法（米国特許明細書2,768,115）が示されており、一例として蔗糖に種々の添加物を加えた中間層が例示されている。一方、特開昭56-77223号公報、或は特開昭61-140250号公報に同様の技術を利用したアスピリンの安定化法が報告されているが、いずれもその処方において日本薬局方に示されるFSA含量規格（0.15%以下）を室温で長期に亘り満足する効果のある中間層の配合成分は明らかに示されていない。つまり、アスピリン製剤に関して従来技術においては、効果的な腸溶性製剤の安定化方法は未だ確立していない状況にある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は上記状況に鑑みなされたもので、治療上有用であり、かつ安定性の優れたアスピリン腸溶性製剤を提供することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記問題点を解決するため鋭意検討を行った結果、アスピリンを含有する裸錠と腸溶性皮膜との間に、庶糖のみからなる保護層が存在することを特徴とするアスピリン腸溶錠を見い出し、本発明を完成するに至った。

【0008】即ち、本発明はアスピリンと腸溶性皮膜剤及び腸溶性皮膜剤に添加する可塑剤との相互作用によるアスピリンの加水分解を抑制するため、裸錠と腸溶性皮膜との間に保護層として庶糖の単独成分をコーティングすることを特徴とするアスピリン腸溶錠に関するものである。

【0009】本発明において、アスピリン裸錠とは、アスピリンと適当な医療用添加物、例えば賦形剤、滑沢剤を加え常法により造粒、打錠を行なって得たものをいう。

【0010】賦形剤としては、例えばコムギデンプン、パレイショデンプン、トウモロコシデンプン、乳糖、結晶セルロースまたは無水リン酸水素カルシウム等が挙げられ、特に好ましくはコムギデンプン、パレイショデンプン、トウモロコシデンプンが挙げられる。

【0011】滑沢剤としては、例えばタルク、硬化油、ステアリン酸等が挙げられ、特に好ましくはステアリン酸が挙げられる。

【0012】庶糖としては医薬品用に通常用いられる等級のものが単独で使用され、又、その配合量はアスピリン裸錠に対して5重量%以上あればよく、通常1.5~30重量%とすることが好ましい。

【0013】腸溶性皮膜剤としては、例えばフタル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（以下HPMCPと略す）、メタアクリル酸アクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートまたは酢酸サクシネート等が挙げられ、特に好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはメタアクリル酸アクリル酸メチルコポリマーが挙げられる。

【0014】腸溶性皮膜剤に添加する可塑剤としては、例えばグリセリン脂肪酸エステル、トリアセチンまたはクエン酸トリエチル等が挙げられる。

【0015】本発明のアスピリン腸溶錠は例えば次の方法により製造することができる。アスピリン裸錠の常法による造粒法としては、湿式造粒法、乾式造粒法が挙げられるが、アスピリンの加水分解を引き起こさないよう乾式造粒法を用いる方が望ましい。庶糖のコーティング法としては、アスピリン裸錠に庶糖がコーティングされれば特に限定されないが、一般的に裸錠に例えば単シロ

ップなどの蔗糖水溶液を適当な糖衣パンを用いて添加する方法が用いられる。腸溶性皮膜剤及び可塑剤のコーティング法としては固体物表面を高分子皮膜でコーティングする場合に行われる通常の技術方法によってコーティングすれば良いが、例えばハイコーティングを用いてコーティングする、あるいは糖衣パン内でコーティング液をスプレーガンで添加する方法などが挙げられる。

【0016】

【発明の効果】このようにして得られるアスピリン裸錠と、腸溶性皮膜剤及び可塑剤からなる腸溶性皮膜の間に、保護層として蔗糖を施したアスピリン腸溶錠は、高温条件下、例えば50℃に長期間放置してもアスピリンの加水分解が抑制される。従って、アスピリンが長期間に亘って安定に保存され、その結果、薬効を良好に発揮することが出来る。

【0017】

【実施例】以下に実施例及び実験例を示し、本発明を更に具体的に説明するが、これらにより本発明はなんら限定されるものではない。

実施例1

アスピリン 975.0 g、トウモロコシデンプン 195.0 gを共に乾式造粒し、得られた顆粒にステアリン酸 300 gを加え常法により打錠し、1錠400 mgのアスピリン裸錠を得た。これに蔗糖水溶液(重量比 蔗

表1

(単位mg/1錠)

原料名	実施例1	比較例1	比較例2
アスピリン	325		
トウモロコシデンプン	65		
ステアリン酸	10		
(糖衣層成分)			
蔗糖	150	72.12	72.12
硫酸カルシウム	—	73.08	38.46
タルク	—	—	34.62
アラビアゴム末	—	3.85	3.85
ポリビニルアルコール	—	0.95	0.95
H P M C P (腸溶性支原剤) グリセリン脂肪酸エステル (可塑剤)			
合計	425	425	425

【表2】

糖: 蔗糖水 = 2 : 1) を糖衣パンを用いて添加し、1錠当たり 150 mg の均一な糖衣層を施し、更にその表面に、表1に示す腸溶性皮膜剤と可塑剤を塩化メチレン: エタノール = 1 : 1 (重量比) に溶かした溶液 (重量比、腸溶性皮膜剤: 可塑剤: 塩化メチレン: エタノール = 23.75 : 2.5 : 112.5 : 112.5) を1錠当たりの皮膜量が 26.25 mg となるように、糖衣パンを用いてコーティングし、アスピリン腸溶錠を得た。

実施例2~5

10 実施例1と同様の方法で製したアスピリン裸錠に対し、表2に示すように蔗糖量を変化させて実施例1と同様の方法でコーティングを行い、更に実施例1と同様の方法で表2に示す腸溶性皮膜及び可塑剤をコーティングし、実施例2、3、4及び5のアスピリン腸溶錠を得た。

【0018】比較例

実施例1と同様の方法で、アスピリン裸錠に表1に示すような糖衣層成分から得られた糖衣液、腸溶性皮膜剤及び可塑剤をコーティングし比較例1と2のアスピリン腸溶錠を得た。また比較例3として、アスピリン裸錠に蔗糖コーティングを施さず、直接腸溶性皮膜剤及び可塑剤をコーティングしたアスピリン腸溶錠も製した。比較例3の配合成分及び1錠当たりの分量を表2に示す。

【表1】

5
表2

(単位mg/1錠)

原科名	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例3
アスピリン トウモロコシデンプン ステアリン 錠			325 65 10		
蔗糖	25	50	75	100	—
H P M C P (陽離性皮膜剤) グリセリン 脂肪酸エステル (可塑剤)			23		2
蔗糖/裸錠(%)	6.25	12.5	18.8	25.0	—

なお、表1及び表2中で可塑剤として使用したグリセリン脂肪酸エステルはイーストマンコダック社製のマイバセット9-40T(登録商標)である。

【0019】実験例1

次に実施例1及び比較例1及び2で得たアスピリン腸溶錠をガラス瓶に詰め密栓し、温度50℃の条件下に1ヶ月間保存し、経時的なFSA生成量を調べた。表3にその結果を示す。表3に示される様に蔗糖に通常用いられる糖衣成分すなわち、硫酸カルシウム、タルク、アラビアゴム末及びポリビニルアルコールを添加した場合安定化効果は見られず、保護層の安定化効果は本発明のような蔗糖単独に限って特異的なものであることが判明した。

【表3】

表3

	初期値	0.5M	1M
実施例1	0.05%	0.10	0.12
比較例1	0.06	0.25	0.40
2	0.06	0.30	0.49

【0020】実験例2

アスピリン裸錠に対する蔗糖量と保護効果の関係を次の実験により明らかにした。実施例2、3、4、5及び比較例3で得られたアスピリン腸溶錠をガラス瓶に詰め密栓し、50℃の条件下に1ヶ月間保存し、経時的なFSA生成量を調べた。表4にその結果を示す。

【表4】

表4

	初期値	0.5M	1M
実施例2	0.07%	0.18	0.32
3	0.07	0.18	0.30
4	0.08	0.15	0.25
5	0.08	0.15	0.25
比較例3	0.06	0.27	0.37

20

表4に示す様に、蔗糖の保護層によりアスピリンが安定化し、さらにアスピリン裸錠に対して蔗糖量を増やすほど安定化効果が見られるが18.8%以上であればその効果は変わらないことが明らかとなった。

30